



Guía de Asignatura

Secuenciación genómica y análisis de variantes para medicina personalizada

Título: *Máster Universitario en Bioinformática*

Materia: *Bioinformática genómica*

Créditos: 6 ECTS

Código: 04MBIF

Índice

1. Organización general	3
1.1. Datos de la asignatura	3
1.2. Introducción a la asignatura	3
1.3. Competencias, habilidades y contenidos	4
2. Contenidos/temario.....	6
3. Metodología	8
4. Actividades formativas	9
5. Evaluación.....	13
5.1 Sistema de evaluación	13
5.2 Sistema de calificación.....	13
6. Bibliografía.....	14

1. Organización general

1.1. Datos de la asignatura

TITULACIÓN	<i>Máster Universitario en Bioinformática</i>
ASIGNATURA	<i>Secuenciación genómica y análisis de variantes para medicina personalizada</i>
CÓDIGO - NOMBRE ASIGNATURA	<i>04MBIF Secuenciación genómica y análisis de variantes para medicina personalizada</i>
Carácter	Obligatorio
Cuatrimestre	Primero
Idioma en que se imparte	Castellano
Requisitos previos	No existen
Dedicación al estudio por ECTS	25 horas

1.2. Introducción a la asignatura

Esta asignatura se centra en profundizar en una de las ramas de la Bioinformática Genómica más aplicadas, el análisis DNaseq, o análisis de genomas. Veremos todo el procesamiento de las muestras, desde el diseño experimental, preparación de las muestras para secuenciar, secuenciación de las muestras, obtención de datos, análisis y resultados. Nos centraremos en la secuenciación genómica y análisis de variantes, tanto por técnicas de resecuenciación y de mapeado, como análisis “*de novo*”. Veremos este análisis aplicado a genomas eucariotas (humano), así como a patógenos de interés, como bacterias y virus (SARS-CoV-2). Para ello, utilizaremos las herramientas más actuales y de mayor distribución, basándonos en software libre. Esta asignatura forma parte de la materia del Máster Bioinformática Genómica (18 ECTS). Durante esta materia se conocerán con detalle tres flujos de trabajo muy utilizados en bioinformática (DNaseq, RNAseq y metagenómica). El objetivo de cada asignatura en esta materia será el de mostrar desde el diseño experimental hasta el análisis de resultados pasando por el pipeline bioinformática para cada uno de los casos.

1.3. Competencias, habilidades y contenidos

COMPETENCIAS (C)

C02: Saber utilizar herramientas de Python en el entorno de la bioinformática.

C03: Saber utilizar herramientas de R en el entorno de la bioinformática.

C05: Saber utilizar herramientas de conexión remota a centros de procesamiento de datos (CPD) en la resolución de problemas específicos de bioinformática.

C06: Saber operar las principales herramientas genómicas disponibles en las bases de datos bioinformáticas.

C08: Ser capaz de aplicar los principales métodos de selección y mejora de calidad de secuencias en la bioinformática.

C09: Saber diseñar el flujo de trabajo aplicando los principios generales del diseño de experimentos ómicos.

C10: Saber aplicar herramientas bioinformáticas avanzadas en el análisis de expresión génica, de poblaciones y de expresión diferencial de proteínas en datos ómicos.

C11: Saber aplicar herramientas computacionales avanzadas de identificación, caracterización y modelado comparativo de proteínas.

HABILIDADES O DESTREZAS (H)

H02 : Ser capaz de analizar ficheros de datos biológicos mediante el lenguaje de programación Python.

H03: Ser capaz de seleccionar las técnicas bioestadísticas adecuadas para el análisis en bioinformática.

H04 : Ser capaz de extraer la información necesaria de las principales bases de datos de depósito de información biológica mediante herramientas de automatización o scripting, en la resolución de problemas bioinformáticos.

H05: Ser capaz de aplicar los principales algoritmos de alineamiento de secuencias de datos ómicos.

CONOCIMIENTOS O CONTENIDOS (CC)

CC01: Saber interpretar los resultados de los análisis bioinformáticos en el lenguaje de programación Python.

CC02: Saber analizar los principales formatos de secuencias en la aplicación de datos ómicos.

CC03: Saber interpretar los resultados de los análisis bioinformáticos en el lenguaje de programación R.

CC04: Saber identificar las principales herramientas de análisis de datos para la medicina personalizada.

2. Contenidos/temario

Tema 1. La estructura del genoma humano y patrones de transmisión de enfermedades genéticas.

- 1.1. Estructura del genoma humano
 - 1.1.1. Genoma mitocondrial
 - 1.1.2. Genoma nuclear
 - 1.1.3. ¿Qué tipos de secuencias encontramos en el genoma humano?
 - 1.1.4. Secuencias repetidas y secuenciación masiva
- 1.2. Patrones de transmisión de las enfermedades genéticas.
 - 1.2.1. Variabilidad del genoma
 - 1.2.2. Tipos de enfermedades genéticas

Tema 2. Introducción a la Medicina Preventiva Personalizada. Exposoma. Tipos de datos.

- 2.1. Medicina Preventiva Personalizada
 - 2.1.1. Definición y objetivos
 - 2.1.2. ¿Qué aporta la genómica en esta área?
 - 2.1.3. Aplicaciones de la Medicina Preventiva Personalizada.
 - 2.1.4. Retos de la Medicina Preventiva Personalizada.
- 2.2. Exposoma.
 - 2.2.1. Definición.
 - 2.2.2. Factores no genéticos.
 - 2.2.3. ¿Cómo se estudia el exposoma?
 - 2.2.3. Patologías más comunes y su relación con exposoma.
 - 2.2.4. Retos asociados.
- 2.3. Datos de Medicina Personalizada y de Precisión.
 - 2.3.1. Datos integrados.
 - 2.3.2. Tipos, fuentes y características de los datos.
 - 2.3.5. Retos asociados.

Tema 3. ¿Cómo analizamos un genoma eucariota? Paneles de captura de genes vs genoma completo.

- 3.1. Introducción al análisis de genomas eucariotas
- 3.2. Estrategias generales de análisis.
 - 3.2.1. Paneles de genes o regiones de interés.
 - 3.2.2. Secuenciación de exoma (WES).
 - 3.2.3. Secuenciación de genoma completo (WGS).
- 3.3. Protocolo de análisis.
 - 3.3.1. Extracción del ADN
 - 3.3.2. Preparación de la genoteca/librería.
 - 3.3.3. Secuenciación de la genoteca/librería.

Tema 4. ¿Cómo analizamos un genoma eucariota? Análisis bioinformático de paneles de captura de genoma humano.

- 4.1. Análisis primario. Calidad y filtrado de secuencias.
 - 4.1.1. ¿Por qué es importante evaluar la calidad de las lecturas y filtrarlas?
 - 4.1.2. Herramientas de control de calidad.
 - 4.1.3. Análisis de calidad con FastQC
 - 4.1.4. Herramientas de filtrado por calidad de las secuencias y eliminación de adaptadores.
- 4.2. Mapeo de secuencias. Herramientas de mapeo, visualización y análisis de calidad.
 - 4.2.1. El proceso de mapeo.
 - 4.2.2. Herramientas para el mapeo.

- 4.2.3. Archivos de mapeo: el formato SAM.
- 4.2.4. Herramientas para el manejo de los archivos SAM. Generación de archivos BAM.
- 4.2.5. Visualización del mapeo.
- 4.2.6. Análisis de calidad del mapeo.
- 4.3. Identificación de variantes.
 - 4.3.1. Preprocesamiento: Identificación de secuencias duplicadas
 - 4.3.2. Identificación de variantes
 - 4.3.3. Post-procesado: Filtrado de variantes y etiquetado
- 4.4. Anotación de variantes
 - 4.4.1. Variant Effect Predictor (VEP)
 - 4.4.2. Annovar

Tema 5. Análisis de genomas bacterianos.

- 5.1. Genoma procariota.
 - 5.1.1. Características generales de los genomas procariotas.
 - 5.1.2. Genomas multipartitos.
 - 5.1.3. Estructura detallada del genoma procariota.
 - 5.1.4. Número de genes y función general.
- 5.2. Epidemiología Genómica. Retos y oportunidades en el análisis de genomas bacterianos.
- 5.3. Tipificación de genomas bacterianos.
 - 5.3.1. Análisis basado en polimorfismos de un único nucleótido (SNP).
 - 5.3.2. Análisis gen-por-gen.
 - 5.3.3. Identidad Nucleotídica Promedio (Average Nucleotide Identity, ANI).
- 5.4. Reconstrucción del genoma: Ensamblaje de novo.
 - 5.4.1. Genotecas para el ensamblado de novo
 - 5.4.2. Conceptos generales del ensamblaje
 - 5.4.2. Tipos de algoritmos de ensamblaje.
 - 5.4.3. Evaluación previa al ensamblaje. Análisis de k-meros.
 - 5.4.4. Ensamblaje de secuencias cortas con SPAdes.
 - 5.4.5. Evaluación de la calidad del ensamblaje: continuidad y contenido.
- 5.5. Reconstrucción del genoma: Anotación del genoma ensamblado.
 - 5.5.1. Anotación utilizando Prokka.
 - 5.5.2. Visualización de las anotaciones.
- 5.6. Reconstrucción del genoma: Elementos Genéticos Móviles (EGMs). Plásmidos.
 - 5.6.1. Herramientas de ensamblaje y extracción de plásmidos.
 - 5.6.2. Herramientas de identificación mediante marcadores genéticos.
 - 5.6.3. Herramientas basadas en los grafos de ensamblaje de novo.
- 5.7. Detección y anotación de regiones de interés: genes de resistencia a antibióticos y virulencia.

Tema 6. Análisis de genoma de virus. El caso de SARS-CoV-2.

- 6.1. Estructura de los virus. Aspectos generales.
- 6.2. El genoma de SARS-CoV-2.
- 6.3. Clasificación de SARS-CoV-2. Variantes de interés y linajes. Bases de datos.
 - 6.3.1. Clasificación de la OMS: Variantes de preocupación, variantes de interés y variantes bajo vigilancia.
 - 6.3.2. Monitorización de la evolución de SARS-CoV-2 a tiempo real. Nextstrain.
 - 6.3.3. GISAID. El repositorio de todos los genomas SARS-CoV-2 secuenciados.
 - 6.3.4. Clasificación de linajes y constelaciones de mutaciones: PANGO.
 - 6.3.5. El análisis de mutaciones de interés. Bases de datos de monitorización.
- 6.4. Análisis bioinformático de linajes de SARS-CoV-2.
 - 6.4.1. Limpieza de las lecturas crudas. Eliminación del genoma del hospedador.
 - 6.4.2. Mapeo al genoma de referencia y determinación del linaje.
 - 6.4.3. Ensamblaje de novo y anotación.

3. Metodología

La modalidad de enseñanza propuesta para el presente título guarda consonancia con la Metodología General de la Universidad Internacional de Valencia, aprobada por el Consejo de Gobierno Académico de la Universidad y de aplicación en todos sus títulos.

Este modelo, que vertebra el conjunto de procesos de enseñanza y aprendizaje de la institución, combina la naturaleza síncrona (mismo tiempo-diferente espacio) y asíncrona (diferente tiempo -diferente espacio) de los entornos virtuales de aprendizaje, siempre en el contexto de la modalidad virtual.

El elemento síncrono se materializa en sesiones de diferente tipo (clases expositivas y prácticas, tutorías, seminarios y actividades de diferente índole durante las clases online) donde el profesor y el estudiante comparten un espacio virtual y un tiempo determinado que el estudiante conoce con antelación.

Las actividades síncronas forman parte de las actividades formativas necesarias para el desarrollo de la asignatura y, además, quedan grabadas y alojadas para su posterior visualización.

Por otro lado, estas sesiones no solamente proporcionan espacios de encuentro entre estudiante y profesor, sino que permiten fomentar el aprendizaje colaborativo, al generarse grupos de trabajo entre los estudiantes en las propias sesiones.

Los elementos asíncronos del modelo se desarrollan a través del Campus Virtual, que contiene las aulas virtuales de cada asignatura, donde se encuentran los recursos y contenidos necesarios para el desarrollo de actividades asíncronas, así como para la interacción y comunicación con los profesores y con el resto de departamentos de la Universidad.

4. Actividades formativas

La metodología VIU, basada en la modalidad virtual, se concreta en una serie de actividades formativas y metodologías docentes que articulan el trabajo del estudiante y la docencia impartida por los profesores.

Durante el desarrollo de cada una de las asignaturas, se programan una serie de actividades de aprendizaje que ayudan a los estudiantes a consolidar los conocimientos trabajados en cada una de las asignaturas.

A continuación, listamos las actividades genéricas que podrán formar parte de cada asignatura:

1. Actividades de carácter teórico

Se trata de un conjunto de actividades supervisadas por el profesor de la asignatura destinadas a la adquisición por parte de los estudiantes de los contenidos teóricos de la misma. Estas actividades, diseñadas de manera integral, se complementan entre sí y están directamente relacionadas con los materiales teóricos que se ponen a disposición del estudiante (manual, SCORM y material complementario). Estas actividades se desglosan en las siguientes categorías:

- a. **Clases expositivas:** sesiones de carácter síncrono en las que el profesor, a través de metodologías como la lección magistral o la lección magistral participativa, expone a los estudiantes los fundamentos teóricos de la asignatura. Estas asignaturas se programan en el calendario académico y en cada una de ellas se abordan contenidos específicos del temario.
- b. **Sesiones con expertos en el aula:** sesiones de carácter síncrono en las que un experto externo a la Universidad acude a presentar algún contenido teórico-práctico directamente vinculado con el temario de la asignatura. Estas sesiones permiten acercar al estudiante a la realidad de la disciplina en términos no sólo profesionales, sino también académicos. Todas estas sesiones se sustentan en contenidos previamente explicados en las clases expositivas.
- c. **Observación y evaluación de recursos didácticos audiovisuales:** se trata de sesiones expositivas grabadas, impartidas por docentes de la Universidad o por expertos externos, directamente vinculadas con el contenido teórico-práctico de la asignatura. Su visualización es necesaria para adquirir los conocimientos asociados a la asignatura. Tras la visualización de cada recurso, el estudiante debe realizar una breve prueba de comprensión. Esta actividad, por su definición, tiene carácter asíncrono.
- d. **Estudio y seguimiento de material interactivo:** esta actividad refleja el número de horas destinadas por el estudiante al estudio y seguimiento de material interactivo (SCORM o recursos similares). Este contenido es complementario a las clases expositivas y permite afianzar la adquisición de conocimientos. Su seguimiento puede ser controlado a través de las funcionalidades del Campus Virtual, identificando el número de horas dedicadas por el estudiante. Esta actividad, por su definición, tiene carácter asíncrono.

2. Actividades de carácter práctico

Se trata de un conjunto de actividades supervisadas por el profesor de la asignatura vinculadas con la adquisición por parte de los estudiantes de los resultados de aprendizaje y competencias de carácter más práctico. Estas actividades, diseñadas con visión de conjunto, están relacionadas entre sí para ofrecer al estudiante una formación completa e integral. Esta categoría se desglosa en el siguiente conjunto de actividades:

- a. **Clases prácticas:** sesiones de trabajo síncronas en las que el profesor desarrolla junto con los alumnos actividades prácticas que se basan en los fundamentos teóricos vistos en las clases expositivas. En términos generales, su desarrollo consta de las siguientes fases, pudiéndose adaptar en función de las necesidades docentes:
 - i. La primera fase se desarrolla en la sala principal de la videoconferencia, donde el profesor plantea la actividad.
 - ii. A continuación, divide a los alumnos en grupos de trabajo a través de las salas colaborativas y se comienza con la actividad. En esta fase el profesor va entrando en cada sala colaborativa rotando los grupos para resolver dudas, dirigir el trabajo o dar el feedback oportuno. Los alumnos también tienen posibilidad de consultar al profesor en el momento que consideren necesario.
 - iii. La tercera fase también se desarrolla en la sala principal y tiene como objetivo mostrar el ejercicio o explicar con ejemplos los resultados obtenidos. Por último, se ponen en común las conclusiones de la actividad realizada.

Se contemplan, de manera general, cuatro tipos de clases prácticas, cuyo contenido se ajusta posteriormente a las particularidades de cada uno de los programas formativos (la selección de actividades para cada materia figura en la ficha de cada una de ellas):

- i. **Estudio de casos:** El estudio de casos facilita el aprendizaje por descubrimiento, el estudiante asume el papel de protagonista activo de su propio aprendizaje, potenciando la adquisición de las competencias asignadas a la asignatura mediante el estímulo de hacer preguntas y formular sus propias respuestas así como a deducir principios de ejemplos prácticos o experiencias.
- ii. **Resolución de problemas:** El estudiante resuelve cuestiones planteadas por el profesor que tienen como base una situación concreta. Mediante esta actividad formativa se desarrollan habilidades y capacidades de aprendizaje autónomo ideando estrategias que permitan obtener una solución.
- iii. **Laboratorio informático virtual:** En esta actividad, el estudiante resuelve cuestiones y simula situaciones y casos prácticos con la ayuda de herramientas informáticas virtuales.

- b. **Prácticas observacionales:** se trata de sesiones de prácticas grabadas, impartidas por un docente de la Universidad o por un experto (según su finalidad), que permiten ilustrar con ejemplos aún más concretos los contenidos abordados en las sesiones de clases prácticas. Estas sesiones, desarrolladas en formato tutorial, ofrecen al alumno un nutrido conjunto de ejemplos para trabajar a la vez que sigue la exposición del docente. Su visualización es obligatoria para poder abordar adecuadamente las actividades del portafolio. En este sentido, la plataforma virtual de la Universidad permite comprobar qué alumnos no hacen seguimiento de esta actividad formativa. Esta actividad, por su definición, tiene carácter asíncrono.

- c. **Actividades de seguimiento de la asignatura:** se trata de un conjunto de actividades de evaluación continua que permiten al profesor testar el avance del estudiante en la adquisición de los resultados de aprendizaje previstos, especialmente de aquellos de carácter práctico. Estas actividades, entre otras, pueden ser de la siguiente naturaleza: exposiciones de trabajos, actividades vinculadas a las clases práctica (resúmenes, mapas conceptuales, one minute paper, etc.), pruebas de seguimiento intermedias (test de autoevaluación, etc.), desarrollo de un cuaderno reflexivo de la asignatura, etc. Estas actividades serán seleccionadas por el profesor en función de las necesidades docentes. Esta actividad, por su definición, tiene carácter asíncrono.

3. Tutorías

Se trata de sesiones, tanto de carácter síncrono como asíncrono (e-mail), individuales o colectivas, en las que el profesor comparte información sobre el progreso académico del alumno y en las que se resuelven dudas y se dan orientaciones específicas ante dificultades concretas en el desarrollo de la asignatura. Tal y como se ha indicado, se realizan a través de videoconferencia y e-mail. El plazo máximo de respuesta del profesor está establecido en 48h.

Se computan una serie de horas estimadas, pues, aunque existen sesiones comunes para todos los estudiantes, éstos posteriormente pueden solicitar al docente tantas tutorías como estimen necesarias.

Dado el carácter mixto de esta actividad formativa, se computa un porcentaje de presencialidad estimado del 30%.

4. Trabajo autónomo

Se trata de un conjunto de actividades que el alumno desarrolla autónomamente y que están enfocadas a lograr un aprendizaje significativo y a superar la evaluación de la asignatura. La realización de estas actividades es indispensable para adquirir las competencias y se encuentran entroncadas en el aprendizaje autónomo que consagra la actual ordenación de enseñanzas universitarias. Esta actividad, por su definición, tiene carácter asíncrono. Esta categoría se desglosa en el siguiente conjunto de actividades:

- a. **Lectura, análisis y estudio del manual de la asignatura:** actividad en la que el estudiante estudia el manual de la asignatura proporcionado por la Universidad a fin de adquirir los contenidos que luego deberá demostrar en la prueba (examen final).
- b. **Lectura, análisis y estudio de material complementario:** actividad en la que el estudiante lee, analiza y estudia el material complementario facilitado por el docente de la asignatura (bibliografía adicional, lecturas, etc.).
- c. **Desarrollo de actividades del portafolio:** actividad compuesta por un conjunto de horas que el alumno dedica a desarrollar las actividades que componen el portafolio.
- d. **Trabajo cooperativo:** en esta actividad, el estudiante, junto con otros compañeros, trabajan conjuntamente para la realización de actividades grupales del portafolio, estudio conjunto, compartición de experiencias, etc. Esta actividad puede articularse mediante videoconferencias, foros o cualquier otro medio que favorezca la interacción de los estudiantes.

5. Prueba objetiva final

Como parte de la evaluación de cada una de las asignaturas (a excepción de las prácticas y el Trabajo fin de título), se realiza una prueba (examen final). Esta prueba se realiza en tiempo real (con los medios de control antifraude especificados) y tiene como objetivo evidenciar el nivel de adquisición de conocimientos y desarrollo de competencias por parte de los estudiantes. Esta actividad, por su definición, tiene carácter síncrono.

5. Evaluación

5.1 Sistema de evaluación

El Modelo de Evaluación de estudiantes en la Universidad se sustenta en los principios del Espacio Europeo de Educación Superior (EEES), y está adaptado a la estructura de formación virtual propia de esta Universidad. De este modo, se dirige a la evaluación de competencias.

Sistema de Evaluación	Ponderación
Portafolio*	60 %
Sistema de Evaluación	Ponderación
Prueba final*	40 %

***Es requisito indispensable para superar la asignatura aprobar cada apartado (portafolio y prueba final)** con un mínimo de 5 para ponderar las calificaciones.

Los enunciados y especificaciones propias de las distintas actividades serán aportados por el docente, a través del Campus Virtual, a lo largo de la impartición de la asignatura.

Atendiendo a la Normativa de Evaluación de la Universidad, se tendrá en cuenta que la utilización de **contenido de autoría ajena** al propio estudiante debe ser citada adecuadamente en los trabajos entregados. Los casos de plagio serán sancionados con suspenso (0) de la actividad en la que se detecte. Asimismo, el uso de **medios fraudulentos durante las pruebas de evaluación** implicará un suspenso (0) y podrá implicar la apertura de un expediente disciplinario.

5.2 Sistema de calificación

La calificación de la asignatura se establecerá en los siguientes cálculos y términos:

Nivel de aprendizaje	Calificación numérica	Calificación cualitativa
Muy competente	9,0 - 10	Sobresaliente
Competente	7,0 - 8,9	Notable
Aceptable	5,0 - 6,9	Aprobado
Aún no competente	0,0 - 4,9	Suspenso

Sin detrimento de lo anterior, el estudiante dispondrá de una **rúbrica simplificada** en el aula que mostrará los aspectos que valorará el docente, como así también los **niveles de**

desempeño que tendrá en cuenta para calificar las actividades vinculadas a cada resultado de aprendizaje.

La mención de «**Matrícula de Honor**» podrá ser otorgada a estudiantes que hayan obtenido una calificación superior a 9. Su número no podrá exceder del cinco por ciento de los estudiantes matriculados en una materia en el correspondiente curso académico, salvo que el número de estudiantes matriculados sea inferior a 20, en cuyo caso se podrá conceder una sola «Matrícula de Honor».

6. Bibliografía

- Álvarez-Molina, A., de Toro, M., Alexa, E. A., & Álvarez-Ordóñez, A. (2021). Applying Genomics to Track Antimicrobial Resistance in the Food Chain. *Comprehensive Foodomics*, 188–211. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100596-5.22700-5>
- Baker, M. (2012). De novo genome assembly: What every biologist should know. *Nature Methods*, 9(4), 333–337. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1935>
- Brown, T. A. (2017a). Genomes 3. In *The Yale Journal of Biology and Medicine* (Vol. 90, Issue 4). Yale Journal of Biology and Medicine. /pmc/articles/PMC5733849/
- Cordero, P., & Ashley, E. (2012). Whole-genome sequencing in personalized therapeutics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 91(6), 1001–1009. <https://doi.org/10.1038/CLPT.2012.51>
- Jagadeesan, B., Gerner-Smidt, P., Allard, M. W., Leuillet, S., Winkler, A., Xiao, Y., Chaffron, S., Van Der Vossen, J., Tang, S., Katase, M., McClure, P., Kimura, B., Ching Chai, L., Chapman, J., & Grant, K. (2019). The use of next generation sequencing for improving food safety: Translation into practice. *Food Microbiology*, 79, 96–115. <https://doi.org/10.1016/J.FM.2018.11.005>
- Olea, N., Casas, M., Castaño, A., Mendiola, J., Vrijheid, M., Arenas, J., Carracedo, Á., Lapunzina, P., & Martín-Sánchez, F. (2020). Informes Anticipando. *Exposoma*. <https://www.institutoroche.es/observatorio/exposoma>
- Pabinger, S., Dander, A., Fischer, M., Snajder, R., Sperk, M., Efremova, M., Krabichler, B., Speicher, M. R., Zschocke, J., & Trajanoski, Z. (2014). A survey of tools for variant analysis of next-generation genome sequencing data. *Briefings in Bioinformatics*, 15(2), 256. <https://doi.org/10.1093/BIB/BBS086>
- Petersen, B. S., Fredrich, B., Hoepfner, M. P., Ellinghaus, D., & Franke, A. (2017). Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing. *BMC Genetics*, 18(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12863-017-0479-5>
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W., Hedge, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., & HL, R. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 17(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/GIM.2015.30>
- Seaby, E. G., Pengelly, R. J., & Ennis, S. (2016). Exome sequencing explained: A practical guide to its clinical application. *Briefings in Functional Genomics*, 15(5), 374–384. <https://doi.org/10.1093/bfgp/elv054>
- Sun, Y., Ruivenkamp, C. AL, Hoffer, M. J., Vrijenhoek, T., Kriek, M., van Asperen, C. J., den Dunnen, J. T., & Santen, G. W. (2015). Next Generation Diagnostics: gene panel, exome or whole genome? *Hum Mutat*, 36(6), 648–655. <https://doi.org/10.1002/humu.22783>
- Wilkinson, M. D., Dumontier, M., Aalbersberg, Ij. J., Appleton, G., Axton, M., Baak, A., Blomberg, N., Boiten, J. W., da Silva Santos, L. B., Bourne, P. E., Bouwman, J.,

Brookes, A. J., Clark, T., Crosas, M., Dillo, I., Dumon, O., Edmunds, S., Evelo, C. T., Finkers, R., ... Mons, B. (2016). Comment: The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Scientific Data*, 3, 1–9.
<https://doi.org/10.1038/sdata.2016.18>